

# Hemodynamic and hemostatic effects of erythropoietin therapy

Citation for published version (APA):

Wirtz, J. J. J. M. (1993). *Hemodynamic and hemostatic effects of erythropoietin therapy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19931126jw>

## Document status and date:

Published: 01/01/1993

## DOI:

[10.26481/dis.19931126jw](https://doi.org/10.26481/dis.19931126jw)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## CHAPTER

# VII

## Summary and conclusions

The strong association between chronic renal failure and its characteristic normochromic, normocytic and hypoproliferative type of anemia has been recognized already for a long time. A decreased production of the hormone erythropoietin in relation to the level of anemia and the subsequently limited feedback response between erythropoiesis and erythropoietin production resulting from the loss of viable renal tissue, has been the most widely accepted mechanism for the decreased marrow stimulation in kidney disease, ultimately leading to anemia.

The anemia of chronic renal failure patients, especially if maintained on hemodialysis, contributes to the already decreased quality of life and leads to considerable morbidity for which until recently only periodic blood transfusions offered temporarily relief. However, repeated red blood cell transfusions included the risks of transmission of transfusion associated infections, iron overload, the generation of cytotoxic antibodies and further erythroid suppression.

Since the concept was postulated that red blood cell production could be influenced by a hormonal factor, ongoing research ultimately lead to the identification, isolation and purification of the natural hormone erythropoietin, which finds its main source in the peritubular capillary endothelial cells and interstitial fibroblasts of the kidney, and is known to exert its erythropoietic effects on erythroid progenitor populations in the bone marrow after hypoxic stimulation. The identification and cloning of the human erythropoietin gene and its subsequent transmission in a suitable mammalian vector created the possibility to

obtain unlimited amounts of the so called recombinant human erythropoietin (ReHuEpo) for therapeutic application.

In many clinical trials since then, ReHuEpo proved its efficacy to correct the disabling anemia in patients with chronic renal failure resulting in improvement of general well being including cardiac and sexual performance, physical exercise capacity and uremic bleeding tendency. Furthermore, it resulted in the elimination of transfusion dependency and in the reduction of transfusion related iron overload. However, also side effects of treatment with ReHuEpo have been encountered of which the clinically most important are: (1) the development and/or aggravation of hypertension mainly due to the increased blood viscosity and increased peripheral vascular resistance, and (2) clotting problems in the extracorporeal hemodialysis system requiring increased heparin dosages during dialysis, and thrombosis of high risk dialysis fistulae and other vasculature due to the increased whole blood viscosity, the changed hemostasis, and the decreased peripheral circulatory flow.

The increasing hematocrit during ReHuEpo therapy was expected to have important effects on macrocirculation in chronic hemodialysis patients but even more on microcirculation due to changes in cardiac output and blood viscosity in relation to the structural vascular changes in dialysis patients. Furthermore, an optimal determination of fluid status would be of hemodynamically more importance at high compared to low hematocrit, because of the changes in plasma volume / red blood cell volume ratio and the effect of hemoconcentration at hypovolaemia.

The present study was performed to evaluate the effects of treatment with ReHuEpo on macrocirculation and skin microcirculation and fluid status in normotensive chronic hemodialysis patients after short term treatment (reaching the target hematocrit) and long term treatment (in the maintenance phase of hematocrit) (chapter I and II).

In chapter III, the effects of high hematocrit (during ReHuEpo therapy) on plasma volume preservation and fluid handling compared to the effects at low hematocrit (before ReHuEpo therapy) are evaluated. Furthermore, the effects of low and high hematocrit on intradialytic hemodynamic parameters are studied.

Chapter IV deals with the effects of ReHuEpo on dialysis fistula function in relation to the observed changes in viscosity parameters, primary hemostasis and macrocirculation.

In chapter V the effects of ReHuEpo on indices of hemostasis and fibrinolysis are studied also in relation to the observed increased frequency of dialysis fistula thrombosis.

## Chapter I

Treatment with ReHuEpo resulted in a significant increase of hematocrit. The systemic vascular resistance increased and cardiac index decreased significantly, the latter due to a significant decrease of stroke index as well as heart rate, while mean arterial pressure remained unchanged. Red blood cell volume increased and plasma volume decreased significantly, whereas total blood volume remained unchanged maintaining normovolemia using the method of echography of the inferior caval vein. Skin capillary circulation, as measured by transcutaneous oxymetry, decreased whereas peripheral oxygenation increased. The observation of an increased number of pathological capillary loops in the distal row of the finger nailfold of dialysis patients compared to controls, studied by intravital videomicroscopy, raised the question whether the pathological capillaries might be causally involved in the increase of systemic vascular resistance and the decrease of skin capillary flow, during treatment with ReHuEpo and its concomitant increase of blood viscosity.

## Chapter II

During long term treatment with ReHuEpo, maintaining the target hematocrit after the induction phase of treatment, the observed significant changes in cardiac index, stroke index and systemic vascular resistance after short term treatment were no longer different from the initial values. Mean arterial pressure remained unchanged throughout the whole study period as did blood volume. The significant increase of red blood cell volume and the significant decrease of plasma volume after short term treatment remained unaltered at long term. Left ventricular ejection fraction and the fractional fiber shortening did not change during the whole period of investigation.

The left ventricular end diastolic diameter and volume decreased after short term treatment and remained significantly decreased at long term, for which a decreased venous return could be responsible.

The total left ventricular volume, the end systolic diameter and volume, the end diastolic posterior and interventricular wall thicknesses and left arterial diameter did not change significantly during the whole study period.

Although left ventricular mass (LVMI) did not change significantly for the whole group, in 6 out of the 8 evaluated patients the LVMI decreased. A strong relation between the initial LVMI and the decrease of LVMI after long term treatment with ReHuEpo could be found.

The observed improvement in peripheral oxygenation, studied by transcutaneous oxymetry at 37° skin electrode heating, after short term treatment with ReHuEpo did not change at long term. Also the significant impairment in



skin capillary flow at short term did not change after long term treatment. The intravital videomicroscopic studies of the finger nail fold capillaries revealed a significant decrease in the percentage of pathologic tortuous capillaries after short term but also at long term treatment whereas the total number of capillaries per videoscreen did not change.

The improvement in configuration of the nail fold capillaries in the absence of an improved skin microcirculatory flow suggests persisting structural abnormalities at the level of the arterioles.

### **Chapter III**

The influence of the changed red blood cell volume / plasma volume ratio at higher hematocrit on plasma volume preservation during dialysis is described in this chapter.

It turned out that plasma volume preservation at high hematocrit was comparable with the plasma volume preservation at low hematocrit. Although the increase of colloid oncotic pressure during dialysis was higher at higher hematocrit, this did not result in a better plasma volume preservation. There was a tendency for plasma osmolality to be lower after hemodialysis at higher hematocrit, which could counteract the effect of the higher increase of colloid oncotic pressure.

Furthermore, in this study intradialytic hemodynamic parameters were studied at low and high hematocrit, because hemoconcentration after dialysis could influence venous return and stroke index.

The results showed a significant decrease of stroke index after dialysis at high hematocrit, which was related to the decrease of left ventricular end diastolic diameter, being a preload parameter. The change in blood volume was comparable, indicating that a decrease of venous return could play an important role. An increase of venous resistance due to increased blood viscosity could be involved.

### **Chapter IV**

The occurrence of fistula thrombosis during treatment with ReHuEpo is multifactorial of origin: changes in blood viscosity, hemostasis, hemodynamics and fluid status may all contribute especially when pre-existent vascular abnormalities like venous stenosis and/or peripheral arterial disease are present.

In chronic hemodialysis patients fistula function parameters and indices of blood viscosity and primary hemostasis, cardiac index and mean arterial pressure were evaluated and interrelated during treatment with ReHuEpo. Hema-

tocrit, whole blood viscosity (at high and low shear rates) and red blood cell aggregation (low shear rate) increased significantly. Cardiac index decreased significantly whereas mean arterial pressure remained unchanged. Bleeding time decreased whereas the amount of platelets remained unaltered. Duplex scanning and spectral analysis of the fistula disclosed a significant reduction in the diastolic brachial artery (afferent) flow as well as a non-significant decrease in the systolic brachial artery flow. No other changes suggestive for progressive stenotic lesions in the fistula could be traced by direct and/or the indirect thumb blood pressure measurements at open and compressed fistula. Venous pressure in the extracorporeal system at unchanged blood flow during dialysis increased significantly, however, within the normal range.

Multiregression analysis with the changes in fistula flow parameters as dependent variables revealed a significant predictive value of the change ( $\Delta$ ) in cardiac index on the  $\Delta$  systolic brachial artery flow and a significant negative predictive value of mean arterial pressure on the  $\Delta$  diastolic brachial artery flow, which is related to the increase of systemic vascular resistance during treatment with ReHuEpo.

## Chapter V

In order to detect prothrombotic changes, a number of hemostatic and fibrinolytic parameters were determined before and after ReHuEpo therapy in chronic hemodialysis patients.

In a first group of patients we observed, after hematocrit raised to 34%, a shortening of the bleeding time and an increase of platelet count. The initial negative in vitro spontaneous platelet reactivity became positive in a minority of the patients after reaching the target hematocrit although the ADP threshold decreased significantly in the whole group, indicating an increased platelet reactivity after ReHuEpo therapy.

In a second group of patients prothrombotic changes were observed. The protein-C antigen and protein-C activity and the total and free protein-S antigen, being anticoagulant proteins, decreased significantly during ReHuEpo therapy.

The plasminogen activator inhibitor (PAI) activity did not change for the whole group. However, in the patients who developed fistula thrombosis higher values of PAI in all test points were found compared to those without thrombosis.

## Conclusion

Treatment with ReHuEpo corrected the characteristic anemia of chronic renal failure patients maintained on hemodialysis, and in consequence ameliorated physical performance due to improved tissue oxygenation.

ReHuEpo also induced important changes in macro- and microcirculation. At higher levels of hematocrit, cardiac index decreased on basis of a decreased heart rate and stroke index. The decrease in stroke index was probably related to a decrease of venous return, as a result of increased blood viscosity. More important, long term studies revealed a decrease of left ventricular muscle mass. This indicates that treatment of renal anemia already in the predialysis phase could improve the cardiovascular state of these patients.

Peripheral vascular resistance increased during ReHuEpo therapy, resulting in hypertension in some of the treated patients. There was a decrease of maximal microcirculatory flow after ischaemia, indicating a possible effect of increased blood viscosity in combination with structural microcirculatory abnormalities. Although, after 4 months of ReHuEpo therapy the pathological configuration of the nailfold capillaries in dialysis patients improved, there still was a decreased maximal circulatory flow after ischemia.

During treatment with ReHuEpo the plasma volume preservation at higher hematocrit was comparable with the plasma volume preservation at lower hematocrit before ReHuEpo treatment. Although colloid oncotic pressure increase was higher at high hematocrit, this effect was counteracted by a more exaggerated decrease of plasma osmolality.

In the intradialytic period the decrease of stroke index was significantly higher at high hematocrit compared to low hematocrit in the same patients with the same ultrafiltration volume. This was related to changes in preload, probably due to a decrease of venous return at higher hematocrits. Hypovolemia after hemodialysis may induce exaggerated hemoconcentration that may lead to a decrease of stroke index and hemodynamic instability. The hemoconcentration at hypovolemia may also lead to an impairment of capillary flow and tissue perfusion.

Together with the observed prothrombotic alterations in hemostasis and/or fibrinolysis and especially in the presence of pre-existent anatomic lesions in the dialysis fistula, hypovolaemia during treatment with ReHuEpo increases the risk at shunt thrombosis and other thrombotic complications.

## CHAPTER

# VIII

## Samenvatting

De associatie van chronische nierinsufficiëntie met een normochrome, normocyttaire en hypoproliferatieve anemie is reeds lang bekend. Een verminderde produktie van het hormoon erythropoietine in relatie tot de graad van bloedarmoede en het dientengevolge minder effectieve terugkoppelingsproces tussen erythropoiese en erythropoietineproduktie, wordt in het algemeen als de belangrijkste oorzaak gezien voor de verminderde beenmergstimulatie bij patiënten met nierziekten.

De anemie bij dialysepatiënten is een belangrijke oorzaak van de afgenomen kwaliteit van leven en van de verminderde inspanningstolerantie, en kan leiden tot een aanzienlijke morbiditeit. Periodieke bloedtransfusies boden slechts tijdelijk soelaas. Deze bloedtransfusies hielden echter ook het risico in van overdracht van infectieziekten, ijzerstapeling, en het ontstaan van cytotoxische antistoffen.

Sedert het gepostuleerde concept dat de erythropoiese kon worden beïnvloed door een hormonale faktor, heeft intensief onderzoek geleid tot de identifikatie, isolatie en de zuivering van het natuurlijke hormoon erythropoietine, dat wordt geproduceerd in de peritubulaire capillaire endotheelcellen en de interstitiële fibroblasten van de nier. Erythropoietine oefent zijn werking uit op de vroege voorlopercellen van de rode bloedcelreeks in het beenmerg. De produktie van erythropoietine wordt gestimuleerd door lokale renale hypoxemie.

De identifikatie en vervolgens het clonen van het humane erythropoietine gen, en de transmissie ervan in een geschikt zoogdier als vector, maakte het

mogelijk om te beschikken over zeer grote hoeveelheden van het zogenaamde recombinante humaan erythropoietine (ReHuEpo). Hierdoor kon ReHuEpo ook worden aangewend voor therapeutische doeleinden.

Sedertdien heeft ReHuEpo in veel klinische studies zijn effectiviteit aangetoond ten aanzien van de correctie van de renale anemie. Het corrigeren van de anemie bij chronische nierinsufficiënte patiënten leidde tot een verbetering van het algeheel welbevinden, zoals een verbeterde inspanningstolerantie en psychische alertheid. Daarnaast was er sprake van een afgenomen bloedingsneiging. Andere voordelen waren de verminderde transfusie-afhankelijkheid en de reductie van de ijzerstapeling, die het gevolg was van de herhaalde bloedtransfusies in het verleden.

Behandeling met ReHuEpo bleek echter ook gepaard te gaan met bijwerkingen, waarvan de belangrijkste voor de kliniek zijn: (1) het ontstaan en/of verergering van de hypertensie, (2) verhoogde stollingsneiging in het extracorporele hemodialysesysteem met als gevolg een verhoogde heparinebehoefte tijdens dialyse, en (3) verhoogde kans op thrombose van dialysefistels en andere thrombo-embolische complicaties.

Als gevolg van de stijging van de hematocriet kon worden verwacht dat de behandeling met ReHuEpo bij chronische hemodialysepatiënten belangrijke effecten zou kunnen hebben op de macro- en microcirculatie. Dit als gevolg van veranderingen van het hartminuutvolume en van de bloedviscositeit in relatie tot de structurele vasculaire veranderingen zoals die bij dialysepatiënten worden gezien.

Bovendien leek een optimale instelling van de vochtstatus c.q. het dialyse-streefgewicht bij een hoge hematocriet van hemodynamisch groter belang dan bij een lage hematocriet als gevolg van de veranderingen in de plasmavolume / rode bloedcelvolume ratio en de effecten van hemoconcentratie tijdens hypovolemie.

In de eerste hoofdstukken van dit proefschrift worden de effecten geëvalueerd van de behandeling van ReHuEpo op de macrocirculatie, de huid-microcirculatie en de vochtstatus in normotensieve chronische hemodialysepatiënten na korte termijn therapie, waarbij de hematocriet-streefwaarde werd bereikt (hoofdstuk I) en na lange termijn behandeling, gedurende welke de bereikte hematocriet werd gehandhaafd (hoofdstuk II).

In hoofdstuk III worden de effecten geëvalueerd van een ReHuEpo geïnduceerde hoge hematocrietwaarde op de plasma volumepreservatie en de vochtstatus tijdens en na dialyse, en vergeleken met de effecten van een lage hematocriet op deze parameters vóór behandeling met ReHuEpo. Bovendien worden de effecten van de hoge en lage hematocrietwaarden bestudeerd op de intradialytische hemodynamische parameters.

In hoofdstuk IV worden de effecten van een hogere hematocriet als gevolg van behandeling met ReHuEpo op de dialyseshuntfunctie weergegeven in relatie tot de waargenomen veranderingen in de viscositeitsparameters, primaire hemostase en macrocirculatie.

In hoofdstuk V worden de effecten van behandeling met ReHuEpo bestudeerd op diverse indices voor hemostase en fibrinolyse, en wordt de relatie met dialyseshuntthrombose onderzocht.

## **Hoofdstuk I**

Behandeling met ReHuEpo resulteerde in een significante toename van de hematocriet. De systemisch vasculaire weerstand steeg en het geïndexeerde hartminuutvolume daalde significant als gevolg van een zowel significante daling van het slagvolume als van de hartfrequentie. De gemiddelde arteriële bloeddruk bleef onveranderd. Het erythrocytenvolume daalde en het plasmavolume steeg, beiden significant, terwijl het totale bloedvolume onveranderd bleef. Dit onder handhaving van de normovolemie middels de methode van de echografie van de vena cava inferior.

De capillaire circulatie in de huid na ischemische vasodilatatie, zoals gemeten middels transcutane oxymetrie, verminderde terwijl de perifere oxygenatie toenam. Opvallend was dat er bij intravitaalmicroscopie een verhoogd aantal pathologische distale capillaire lissen in de vingernagelriem van dialysepatiënten werd gevonden in vergelijking met normale controlepersonen.

## **Hoofdstuk II**

Gedurende de lange termijn behandeling met ReHuEpo, waarbij de bereikte hematocriet-streefwaarde werd gehandhaafd, bleken de significante veranderingen in het geïndexeerde hartminuutvolume en slagvolume, en de systemische vasculaire weerstand van de korte termijn behandeling niet langer te verschillen met de uitgangswaarden. Zowel de gemiddelde arteriële bloeddruk als het bloedvolume bleven onveranderd gedurende de hele studieperiode.

De significante toename van het erythrocytenvolume en de significante afname van het plasmavolume na de korte termijn therapie bleven onveranderd op lange termijn. De cardiale linker ventrikel ejektiefractie veranderde niet gedurende de onderzoeksperiode.

De linker ventrikel eind-diastolische diameter en volume namen significant af na korte termijn behandeling en dit bleef op lange termijn konstant. Dit zou gerelateerd kunnen zijn aan een verminderde veneuze terugvloed.

Het totale linker ventrikelvolume, de eind-systolische diameter en -volume, de eind-diastolische achterwand en interventriculaire wanddikte en de linker atrium diameter veranderden niet significant gedurende de studieperiode.

Hoewel de geïndexeerde linker ventrikel spiermassa (LVM) voor de gehele groep niet significant veranderde, nam hij in zes van de acht geëvalueerde patiënten af. Er werd een sterke relatie gevonden tussen de initiële LVM index en de afname van de LVM index na lange termijn behandeling met ReHuEpo.

De waargenomen verbetering in de perifere oxygenatie na korte termijn behandeling met ReHuEpo, zoals bestudeerd door middel van transcutane oxymetrie, veranderde niet tijdens de lange termijn studie, zoals ook gold voor de significante afname van de capillaire flow in de huid.

De intravitale videomicroscopische studies van de distale capillairen in de nagelriem van de vingers toonden een significante afname in het percentage pathologische tortueuze capillairen, zowel na korte termijn als na lange termijn behandeling met ReHuEpo, terwijl het totaal aantal capillairen per videoveld niet veranderde. De verbetering in configuratie van de distale capillairen in de nagelriem, bij afwezigheid van een verbetering van de microcirculatie in de huid na ischemische vasodilatatie, suggereert dat er persisterende structurele afwijkingen zijn op het niveau van de arteriolen.

### **Hoofdstuk III**

In dit hoofdstuk wordt de invloed van de veranderde erythrocytenvolume / plasmavolume ratio bij een hoge hematocrietwaarde bestudeerd op de plasma-volumepreservatie tijdens hemodialyse.

Het bleek dat de plasmavolumepreservatie bij een hoge hematocrietwaarde vergelijkbaar was met die bij een lage hematocrietwaarde. Hoewel de toename van de plasma colloïd-osmotische druk tijdens dialyse bij een hoge hematocrietwaarde hoger was als bij een lage hematocrietwaarden, resulteerde dit niet in een betere plasma volumepreservatie. Mogelijk dat de iets lagere osmolaliteit na dialyse bij een hogere hematocriet het effect van de hogere colloïd-osmotische druk op de plasma volumepreservatie tegenwerkt.

Bovendien werd in deze studie de intradialytische hemodynamiek betudeerd bij zowel lage als hoge hematocriet.

De resultaten toonden een significante afname van het geïndexeerde slagvolume na de dialyse bij hoge hematocrietwaarden, terwijl dit bij lage hematocriet niet het geval was. De afname van het geïndexeerde slagvolume bij hoge hematocriet was significant gerelateerd aan de afname van de linker ventrikel eind-diastolische diameter, een parameter voor de cardiale vulling (preload). De mate van afname van het bloedvolume was bij hoge en lage hematocriet vergelijkbaar, hetgeen suggereert dat een afname van veneuze terugvloed naar



het hart hieraan ten grondslag ligt. Een toename van de veneuze weerstand als gevolg van de verhoogde bloedviscositeit na behandeling met ReHuEpo zou hiervoor een verklaring kunnen zijn.

## Hoofdstuk IV

Het optreden van thrombose van de shunt tijdens behandeling met ReHuEpo wordt door meerdere factoren bepaald. Verandering in de bloedviscositeit, de hemostase, de hemodynamiek en de vochtstatus na therapie met ReHuEpo spelen hierbij een rol. De primaire risikofactor, echter, is de aanwezigheid van preëxistente vasculaire afwijkingen zoals arteriële en veneuze stenosen in de AV-fistel.

Doorbloedingsparameters van de dialyseshunt, indices van bloedviscositeit, primaire hemostase, geïndexeerd hartminuutvolume en de gemiddelde arteriële bloeddruk werden geëvalueerd.

De hematocriet en de totale bloedviscositeit (bij hoge en lage schuifsnellheden) namen significant toe. Het geïndexeerde hartminuutvolume nam significant af waarbij de gemiddelde arteriële bloeddruk onveranderd bleef. De bloedingstijd verkortte significant, terwijl het aantal plaatjes onveranderd bleef. Duplex Doppler onderzoek en Spectral Scanning van de dialyseshunt toonde een significante afname in de diastolische flow van de arteria brachialis zowel als een niet significante afname in de systolische flow van de arteria brachialis.

Andere veranderingen, die suggestief zouden kunnen zijn voor progressieve stenotische lesies in de dialyseshunt, konden middels directe methodieken en/of indirecte duim-bloeddrukmetingen bij open en gecompriëerde dialysefistel niet worden waargenomen. De veneuze druk in het extracorporele systeem, tijdens dialyse en bij een konstante bloedflow gemeten, nam significant toe hoewel binnen het normale gebied.

Multiregressie-analyse met de veranderingen in de doorstromingsparameters van de shunt als afhankelijke variabelen toonde een significante prediktieve waarde van de verandering in het geïndexeerd hartminuutvolume op de  $\Delta$ systolische doorstroming van de arteria brachialis. Tevens was er sprake van een significant negatieve prediktieve waarde van de gemiddelde arteriële bloeddruk op de  $\Delta$ diastolische doorstroming van de arteria brachialis, hetgeen gerelateerd is aan de toename van de systemische vasculaire weerstand tijdens behandeling met ReHuEpo.



## Hoofdstuk V

Teneinde eventuele prothrombotische veranderingen te evalueren, werden bij chronische hemodialysepatiënten een aantal hemostatische en fibrinolytische parameters bepaald voor en na behandeling met ReHuEpo.

In een eerste patiëntengroep werd, nadat de streefhematocriet van 34% was bereikt, een verkorting van de bloedingstijd en een toename van het aantal bloedplaatjes gezien. De aanvankelijke negatieve in vivo spontane plaatjesreactiviteit werd positief in een minderheid van de patiënten. De afname in de ADP-drempel echter daalde significant, hetgeen een verhoogde plaatjesreactiviteit aangeeft na behandeling met ReHuEpo.

In een tweede groep van patiënten werden tijdens behandeling met ReHuEpo prothrombotische veranderingen waargenomen. De spiegels van het proteïne-C-antigeen, de proteïne-C-aktiviteit en het totale en vrije proteïne-S-antigeen, allen anticoagulante eiwitten, daalden significant.

De plasminogeen activator inhibitor (PAI) aktiviteit veranderde niet voor de hele groep. Echter, in die patiënten, waarbij zich thrombose van de shunt ontwikkelde, werden bij alle meetpunten hogere PAI-aktiviteitswaarden gevonden als bij de patiënten zonder thrombose.

## Konklusie

Behandeling met recombinant humaan erythropoietine (ReHuEpo) corrigeert de anemie van chronische hemodialysepatiënten en verbetert daarmee het lichamelijk welzijn als gevolg van de verbeterde perifere weefseloxygenatie. Therapie met ReHuEpo leidt tevens tot veranderingen in de macro- en microcirculatie en de vochtstatus. Bij een hogere hematocrietwaarde en een toegenomen bloedviscositeit daalt het geïndexeerde hartminuutvolume op basis van een daling van de hartfrequentie en van het geïndexeerde slagvolume. Dit laatste is mogelijk het gevolg van een verminderde veneuze terugstroom naar het hart.

De lange termijn studie met ReHuEpo liet een afname zien van de linker ventrikelspijermassa, met name bij die patiënten waarbij sprake was van linker ventrikelhypertrofie. Op grond hiervan zou ReHuEpo-behandeling in de predialyse-fase gunstige effecten kunnen hebben op de cardiovasculaire status.

De verhoogde perifere vasculaire weerstand als gevolg van de ReHuEpo-therapie kan in sommige patiënten leiden tot hypertensie. De oorzaak hiervan is niet geheel duidelijk, mogelijk dat de toegenomen bloedviscositeit in relatie tot de structurele vasculaire afwijkingen hierin een rol speelt.

Tijdens behandeling met ReHuEpo was de plasma volumepreservatie tijdens dialyse bij een hogere hematocriet niet verschillend van die bij een lage hema-

tocriet. De tegengestelde effecten van de geobserveerde veranderingen in plasma osmolaliteit en de plasma colloid-oncotische druk op de vochtverplaatsing tussen het intra- en extravasculaire compartiment zouden een verklaring kunnen zijn.

Gezien de effecten van de hoge hematocriet op de intradialytische hemodynamiek i.c., een afname van het geïndexeerde hartminuutvolume, zou hypovolemie na dialyse in dit geval een versterkte risikofactor zijn. Tevens zou ook de hemoconcentratie, die hierbij zal ontstaan, lokaal aanleiding geven tot een verminderde weefselperfusie. Het lijkt dus van belang om met name bij hogere hematocrietwaarden hypovolemie te voorkomen.

In combinatie met de waargenomen prothrombotische veranderingen in hemostase en/of fibrinolyse en vooral in aanwezigheid van eerder bestaande anatomische afwijkingen in de dialyseshunt, verhoogt ondervulling (hypovolemie) tijdens behandeling met ReHuEpo het risico op dialyseshuntthrombose.